

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ
(РОСПАТЕНТ)

 **ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ
ПРОМЫШЛЕННОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 123995
Телефон 240 60 15. Телекс 114818 ПДЧ. Факс 243 33 37

REC'D 12 DEC 2003

WIPO

PCT

Наш № 20/12-640

«17» ноября 2003 г.

СПРАВКА

Федеральный институт промышленной собственности (далее – Институт) настоящим удостоверяет, что приложенные материалы являются точным воспроизведением первоначального описания, формулы, реферата и чертежей (если имеются) заявки № 2002125918 на выдачу патента на изобретение, поданной в Институт в сентябре месяце 30 дня 2002 года (30.09.2002).

Название изобретения:

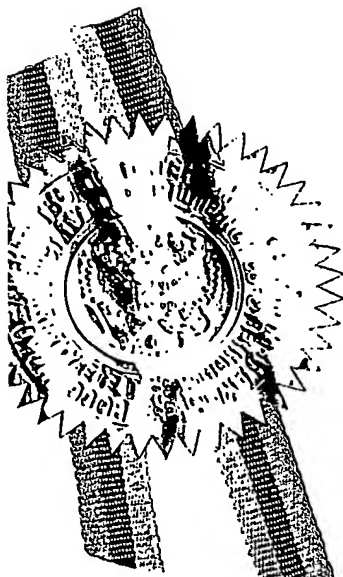
Способ и устройство диагностики онкологических заболеваний

Заявитель:

АЛЕКСЕЕВ Сергей Григорьевич (RU)
БРАНДТ Николай Борисович (RU)
МИРОНОВА Галина Александровна (RU)
АКИМОТО Хироши (JP)
АКИМОТО Кейко (JP)

Действительные авторы:

АЛЕКСЕЕВ Сергей Григорьевич (RU)
БРАНДТ Николай Борисович (RU)
МИРОНОВА Галина Александровна (RU)
АКИМОТО Хироши (JP)
АКИМОТО Кейко (JP)



RULE 17.1(a) OR (b)

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED
BUT NOT IN COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Заведующий отделом 20


А.Л. Журавлев

BEST AVAILABLE COPY

Способ и устройство диагностики онкологических заболеваний

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано для диагностики онкологических заболеваний, особенно на ранней стадии, а также для оценки эффективности проводимого лечения.

Известно, что развитие патологических процессов в организме человека сопровождается изменениями ряда молекулярных параметров в клетках и тканях, а также в важнейшей из биологических жидкостей – в крови, широко используемой в диагностических целях.

Кровь является чрезвычайно многокомпонентной биологической жидкостью. Она содержит не только низко- и высокомолекулярные структуры альбуминов, глобулинов, липопротеидов (и т. д.), но и их агрегаты и комплексы. Кроме того, в крови непрерывно протекают иммунологические реакции, связанные с процессами агрегации и дезагрегации иммунных комплексов.

В настоящее время для ранней диагностики онкологических заболеваний используется достаточно сложная и дорогостоящая лабораторная аппаратура типа ЯМР- и ЭПР -томографов, которая не может быть использована для массового профилактического обследования населения - скрининга.

Использование иммунологических специфических маркеров опухолей человека (иммуноферментного анализа сыворотки крови) для

ранней диагностики онкологических заболеваний из-за крайне низкой диагностической эффективности на ранних стадиях заболевания, когда еще не в полной мере ясна нозология локализации опухолевого процесса (на 1-2 стадиях – $5 \div 10 \%$), и достаточно большого времени выполнения и высокой стоимости тестов, также не отвечает задачам профилактического скрининга населения.

Наиболее близким по биофизической сущности и достигаемому результату к настоящему изобретению является способ диагностики онкологических заболеваний, включающий исследование слабого водного раствора нативной плазмы или нативной сыворотки крови пациента методом лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС) (RU 2132635, А 61 В 5/00, 07.10.1999). Известный способ основан на экспериментальной оценке характеристических параметров : частоты максимума (mF), интенсивности (I) и ширины (dF) выделяемого ядра спектральной функции динамического рассеяния света, где динамика флуктуаций рассеянного света в слабых растворах тестируемой нативной плазмы или нативной сыворотки крови обусловлена молекулярным движением макромолекул протеинов, их агрегатов и комплексов под воздействием тепловой энергии $K \cdot T$, где K – Постоянная Больцмана, T – абсолютная температура.

При этом, молекулярное движение в тестируемом растворе представляет собой трансляционную и вращательную диффузии, характер и интенсивность которых зависит, в том числе, от эффективных размеров (молекулярной массы) и форм - фактора светорассеивающих макромолекул, а также их электростатического взаимодействия, обусловленного величиной и характером пространственного распределения поверхностных зарядов.

Теоретические и экспериментальные исследования известного способа показали, что усредненная спектральная плотность флуктуаций интенсивности светорассеяния тестируемым раствором позволяет

выделить характеристическое спектральное ядро, специфика которого может быть представлена частотой максимума огибающей, интенсивностью центра тяжести и полушириной спектрального ядра. При этом у онкологических больных значения частоты максимума и интенсивности меньше, а полуширина больше по сравнению с значениями соответствующих параметров, характерными для неонкологических больных и практически здоровых лиц.

Количественный и субфракционный состав плазмы и сыворотки крови, а также характер межмолекулярного взаимодействия, определяющие молекулярную динамику в тестируемом растворе, находятся в сильной корреляционной зависимости от системы гомеостаза, функциональное состояние которой непосредственно связано с физиологическим состоянием основных биосистем жизнеобеспечения. Поэтому любые изменения физиологического состояния организма, тем более патологические процессы, сопровождаются изменениями указанных выше физических параметров плазмы и сыворотки крови, и влекут за собой соответствующие изменения спектральной структуры молекулярной динамики в тестируемых растворах.

Поскольку спектральная структура молекулярной динамики адекватна спектральной структуре наблюдаемого рассеянного света, то по отклонениям значений характеристических параметров светорассеяния тестируемого раствора от значений аналогичных параметров для типа пациентов «практически здоровый», принимаемых за «норму», представляется возможным судить о наличии или отсутствии патологических процессов в обследуемом организме. При диагностике используют комплексный критерий KrG , где

$$KrG = \Phi(mF, I, dF).$$

В известном изобретении диагностику осуществляют по частоте максимума огибающей спектрального ядра и отношению его

интенсивности к его полупиридине. Клинические испытания данного метода, проведенные на кафедре клинической радиологии академика РАМН А.С. Павлова Российской академии последиplomного образования, показали достаточно высокую эффективность данного экспресс-метода. В объеме проведенных испытаний диагностическая эффективность данного экспресс-метода составила: по чувствительности ~ 90%, по специфичности (диагностическая эффективность) ~ 70%, при средней продолжительности процесса тестирования ~ 6 минут.

Однако, в связи с тем, что в известном способе реализован параметрический компарационный алгоритм диагностирования по одному параметру, достоверность диагностики по известному методу не во всех случаях достаточно достоверна.

Кроме того, отвечая задачам скрининга, известный метод имеет существенный недостаток, обусловленный тем, что диагностика основана на экспериментальной оценке абсолютных значений диагностических показателей mF , dF и I , что требует частой калибровки приборной части диагностического комплекса, необходимой для обеспечения единства измерений.

Наиболее близким по технической сущности и достигаемому результату к настоящему изобретению является устройство для диагностики онкологических заболеваний, содержащее лазерный источник света, предназначенный для освещения кюветы, корреляционный детектор, выполненный из двух приемников рассеянного света и коррелятора, приемники рассеянного света установлены с возможностью одновременного приема луча рассеянного, пропускаемого через кювету света от лазерного источника и преобразования лучей света в электрические сигналы, первый вход коррелятора подсоединен к выходу первого приемника, а его второй вход – к выходу второго приемника, анализатор, предназначенный для анализа корреляционного сигнала, вход

анализатора подсоединен к выходу коррелятора (RU 2132635, А 61 В 5/00, 07.10.1999).

В этом техническом решении приемники выполнены для преобразования световых сигналов в аналоговые электрические сигналы, а коррелятор выполнен из последовательно соединенного перемножителя сигналов и фильтра нижних частот. В качестве анализатора использован спектральный анализатор.

Лазерный компьютерный анализатор тестируемых растворов сыворотки крови в известном техническом решении представляет собой двухканальный взаимокорреляционный спектрофотометр гетеродинного типа, сопряженный с микропроцессором, реализующим только однопараметрический компарационный алгоритм диагностики.

При анализе спектра в данном техническом решении требуется использовать оптический гетеродин, что уменьшает точность измерения параметров спектральных характеристик в целом и резко усложняет оптическую измерительную часть устройства.

Сущность изобретения

Задачей настоящего изобретения является разработка и создание способа и устройства для диагностики онкологических заболеваний, повышающих эффективность диагностики.

В результате решения данной задачи возможно получение технических результатов, заключающихся в том, что повышается специфичность метода, достоверность получаемых результатов, а также упрощается аппаратура измерительной части устройства диагностики онкологических заболеваний. Технический результат, который может быть получен при создании устройства в соответствии с настоящим изобретением - создание лазерного двухканального

взаимокорреляционного фотометра рассеянного света гомодинного типа, обеспечивающего проведение многопараметрического анализа амплитуды сигнала динамического светорассеяния, обеспечивающего увеличение точности измерений и улучшение качества и надежности диагностики.

Данные технические результаты достигаются тем, что в способе диагностики онкологических заболеваний, включающем исследование слабого водного раствора нативной плазмы или нативной сыворотки крови пациента методом лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС), готовят дополнительный слабый водный раствор нативной плазмы или нативной сыворотки крови пациента, в один из упомянутых растворов добавляют щелочь, а в другой - кислоту, для каждого упомянутого раствора определяют вероятностную плотность распределения амплитуды флуктуаций интенсивности светорассеяния в полосе частот $1 \div 180$ Гц, выявляют ядро распределения и определяют его характеристические параметры: положение максимума, интенсивность, ширину и диагностический показатель, равный корреляционному произведению упомянутых характеристических параметров, и при выходе значения диагностического показателя за пределы соответствующего интервала допустимых значений, принимаемого за норму, диагностируют онкологическое заболевание либо высокую вероятность возникновения онкологического заболевания.

Для решения поставленной задачи в устройстве для диагностики онкологических заболеваний, содержащем лазерный источник света, предназначенный для освещения кюветы, корреляционный детектор, выполненный из двух приемников рассеянного света и коррелятора, причем приемники рассеянного света установлены с возможностью одновременного приема луча рассеянного, пропускаемого через кювету света от лазерного источника и преобразования лучей света в электрические сигналы, первый вход коррелятора подсоединен к выходу

первого приемника, а его второй вход — к выходу второго приемника, анализатор, предназначенный для анализа корреляционного сигнала, вход анализатора подсоединен к выходу коррелятора, согласно изобретению введены блок задержки, два дозатора, предназначенные для дозирования щелочи и кислоты, соответственно, и поочередного их размещения в кювете, анализатор выполнен обеспечивающим статический анализ амплитуд корреляционного сигнала с возможностью определения положения максимума (mF), интенсивности (I), ширины dF ядра плотности распределения амплитуд интенсивности светорассеяния корреляционного сигнала для размещенного поочередно в кювете водного раствора нативной плазмы или нативной сыворотки крови, соответственно, с щелочью и с кислотой, и обеспечивающим вычисление диагностического показателя $krG = mF \times dF \times I$, при этом в корреляционном детекторе один из входов коррелятора подсоединен к выходу одного из приемников через упомянутый блок задержки, время задержки которого выбрано большим времени корреляции собственных аппаратных шумов корреляционного детектора.

Отличительная особенность настоящего изобретения в части способа состоит в том, что готовят дополнительный слабый водный раствор нативной плазмы или нативной сыворотки крови пациента, в один из упомянутых растворов добавляют щелочь, а в другой — кислоту, что позволяет производить оценку параметров динамического рассеяния света тестируемыми растворами плазмы или сыворотки крови в присутствии третьих компонент: щелочи и кислоты, то есть с учетом процесса денатурации белковых макромолекул под их воздействием, которая имеет дополнительное прогностическое значение. Денатурация глобулярных белков происходит за счет разрыва их дисульфидных связей с одновременным увеличением количества электроактивных SH-групп,

обладающих высокой адсорбционной способностью. При этом для каждого упомянутого раствора определяют вероятностную плотность распределения амплитуды флуктуаций интенсивности светорассеяния в полосе частот $1 \div 180$ Гц, выявляют ядро распределения и определяют его характеристические параметры: положение максимума, интенсивность, ширину и диагностический показатель, равный корреляционному произведению упомянутых характеристических параметров, и при выходе значения диагностического показателя за пределы соответствующего интервала допустимых значений, принимаемого за норму, диагностируют онкологическое заболевание либо высокую вероятность возникновения онкологического заболевания. В результате диагностики онкологических заболеваний проводят, по крайней мере, по двум диагностическим показателям, которые представляют собой корреляционные произведения характеристических параметров.

Кроме того, использование третьих компонент – кислоты и щелочи, добавляемых в слабые водные позволяет получать дополнительные диагностические показатели относительного типа (кислота/щелочь), что приводит к автонормированию аппаратных шумов и устраняет необходимость частой калибровки измерительной части устройства в соответствии с настоящим изобретением.

Отличительная особенность настоящего изобретения в части устройства состоит в использовании оптической схемы гомодинного типа, которая по сравнению с гетеродинной позволяет существенным образом упростить измерительную часть прибора, поскольку исключается фрагмент схемы, обеспечивающий процесс оптического гетеродинирования.

Возможен дополнительный вариант выполнения устройства, в котором целесообразно, чтобы анализатор был выполнен из блока определения амплитудной плотности распределения и интенсивности

светорассеяния, из блока определения максимума и положения максимума распределения, из блока определения ширины распределения, из блока определения диагностического критерия, из блока диагностики, причем вход блока определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния является входом анализатора, первый выход блока определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния соединен со входом блока определения максимума и положения максимума распределения и с первым входом блока определения ширины распределения, первый выход блока определения максимума и положения максимума распределения соединен с первым входом блока определения диагностического критерия, второй выход блока определения максимума и положения максимума распределения соединен со вторым входом блока определения ширины распределения, выход блока определения ширины распределения соединен со вторым входом блока определения диагностического критерия, второй выход блока определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния соединен с третьим входом блока определения диагностического критерия, выход которого подсоединен ко входу блока диагностики.

В дополнение к предыдущему варианту выполнения устройства возможны дополнительные варианты, в которых целесообразно, чтобы:

- блок определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния был выполнен из аналого-цифрового преобразователя, дешифратора, регистра сдвига вправо, счетчика дискретных составляющих сигнала и группы счетчиков для формирования амплитудной плотности распределения, сумматора, четырех логических элементов «И», один из которых выполнен из группы логических элементов «И», многовходового логического элемента «ИЛИ», логического элемента «НЕ», причем вход аналого-цифрового

преобразователя — вход блока определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния, цифровой выход аналого-цифрового преобразователя соединен с первым входом первого логического элемента «И», а управляющий выход конца цикла аналого-цифрового преобразователя соединен со вторым входом первого логического элемента «И» и со вторыми входами вторых логических элементов «И» из группы логических элементов «И», выход первого логического элемента «И» соединен с цифровым входом дешифратора и сумматора, каждый из выходов дешифратора соединен соответственно с первыми входами вторых логических элементов «И» из группы логических элементов «И», третьи входы каждого из группы вторых логических элементов «И» подсоединены к цепи генератора тактовых импульсов, выходы группы логических элементов «И» подсоединены соответственно ко входам счетчиков группы счетчиков для формирования амплитудной плотности распределения и соответственно подсоединены ко входам многовходового логического элемента «ИЛИ», выход которого подсоединен к цифровому входу счетчика дискретных составляющих сигнала, управляющие входы счетчика дискретных составляющих сигнала, счетчики группы счетчиков для формирования амплитудной плотности распределения и сумматора подсоединены к цепи обнуления, цифровой выход счетчика дискретных составляющих сигнала подсоединен к первому входу третьего логического элемента «И», второй вход которого подсоединен к цепи кода предустановки объема выборки N , выход третьего логического элемента «И» является цепью признака конца функционирования блока определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния и подсоединен к первому входу логического элемента «НЕ», цифровой выход сумматора подсоединен к первому входу четвертого логического элемента «И», вторые входы логического элемента «НЕ» и четвертого логического

элемента «И» подсоединены к цепи генератора тактовых импульсов, выход логического элемента «НЕ» подсоединен к управляющему входу аналого-цифрового преобразователя, выход четвертого логического элемента «И» подсоединен ко входу регистра сдвига вправо, цифровые выходы группы счетчиков для формирования амплитудной плотности распределения являются первым выходом блока определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния, а выход регистра сдвига – вторым его выходом;

- блок определения максимума и положения максимума распределения был выполнен из кодового коммутатора, трех регистров, двух цифро-аналоговых преобразователей, регистра сдвига вправо, компаратора, счетчика тактовых импульсов, четырех логических элементов «И», цифровые входы кодового коммутатора являются входом блока определения максимума и положения максимума распределения, цепь обнуления подсоединена к первому управляющему входу кодового коммутатора, к управляющему входу счетчика тактовых импульсов и к управляющему входу второго регистра, цепь генератора тактовых импульсов подсоединена к первому входу первого логического элемента «И», цепь для признака конца функционирования блока определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния подсоединена соответственно ко второму входу первого логического элемента «И», выход первого логического элемента «И» соединен со вторым управляющим входом кодового коммутатора и входом счетчика тактовых импульсов, выход кодового коммутатора соединен со входом первого регистра, первый выход которого соединен со входом первого цифро-аналогового преобразователя, а второй выход с первым входом второго логического элемента «И», выход первого цифро-аналогового преобразователя соединен с первым входом сравнения компаратора, выход которого соединен со вторым входом второго логического элемента «И» и

с первым входом третьего логического элемента «И», выход второго логического элемента «И» соединен со входом второго регистра, первый выход которого соединен со входом второго цифро-аналогового преобразователя, а второй выход второго регистра соединен с первым входом четвертого логического элемента «И», выход второго цифро-аналогового преобразователя соединен с со вторым опорным входом компаратора, второй вход четвертого логического элемента «И» подсоединен к управляющему выходу конца цикла кодового коммутатора, выход счетчика тактовых импульсов соединен со вторым входом третьего логического элемента «И», выход которого соединен со входом третьего регистра, выход четвертого логического элемента «И» соединен со входом регистра сдвига вправо, выход третьего регистра является первым выходом блока определения максимума и положения максимума распределения, выход регистра сдвига вправо – вторым выходом блока определения максимума и положения максимума распределения, а управляющий выход регистра сдвига вправо – целью для признака конца функционирования блока определения максимума и положения максимума распределения;

- блок определения ширины распределения был выполнен из кодового коммутатора, трех регистров, двух цифро-аналоговых преобразователей, компаратора, счетчика тактовых импульсов, трех логических элементов «И», цифровые входы кодового коммутатора являются первым входом блока определения ширины распределения, цепь обнуления подсоединена к первому управляющему входу кодового коммутатора, к управляющему входу счетчика тактовых импульсов и к управляющему входу второго регистра, цепь генератора тактовых импульсов подсоединена к первому входу первого логического элемента «И», цепь для признака конца функционирования блока определения максимума и положения максимума распределения подсоединена

соответственно ко второму входу первого логического элемента «И», выход первого логического элемента «И» соединен со вторым управляющим входом кодового коммутатора и с первым входом второго логического элемента «И», выход кодового коммутатора соединен со входом первого регистра, выход которого соединен со входом первого цифро-аналогового преобразователя, выход которого соединен с первым входом сравнения компаратора, вход второго регистра является вторым входом блока определения ширины распределения, выход второго регистра соединен со входом второго цифро-аналогового преобразователя, выход которого соединен со вторым опорным входом компаратора, выход компаратора соединен со вторым входом второго логического элемента «И», выход которого соединен со входом счетчика тактовых импульсов, выход которого подсоединен к первому входу третьего логического элемента «И», второй вход третьего логического элемента «И» подсоединен к управляющему выходу конца цикла кодового коммутатора, выход третьего логического элемента «И» соединен со входом третьего регистра, выход которого является выходом блока определения ширины распределения, а управляющий выход конца цикла кодового коммутатора подсоединен к цепи для признака конца функционирования блока определения ширины;

- блок определения диагностического критерия был выполнен из трех логических элементов «И», из двух умножителей, из запоминающего устройства, первый вход первого логического элемента «И» является третьим входом блока определения диагностического критерия, первый вход второго логического элемента «И» является его первым входом, а первый вход третьего логического элемента «И» является его вторым входом, второй вход первого логического элемента «И» подсоединен к цепи для признака конца функционирования блока определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния,

второй вход второго логического элемента «И» подсоединен к цепи для признака конца функционирования блока определения максимума и положения максимума распределения, второй вход третьего логического элемента «И» подсоединен к цепи для признака конца функционирования блока определения ширины распределения, выход первого логического элемента «И» подсоединен к первому входу первого умножителя, выход второго логического элемента «И» подсоединен ко второму входу первого умножителя, выход которого соединен с первым входом второго умножителя, выход третьего логического элемента «И» соединен со вторым входом второго умножителя, выход которого соединен со входом запоминающего устройства, выход которого является выходом блока определения диагностического критерия;

- блок диагностики был из одного логического элемента совпадения с кодом нуля и из трех одинаковых вычислительных устройств, каждое из которых имеет цифро-аналоговый преобразователь, два компаратора, постоянное запоминающее устройство с цифро-аналоговым преобразователем, вход которого подсоединен к выходу постоянного запоминающего устройства, логический элемент «ИЛИ», при этом на входе третьего вычислительного устройства установлен делитель, выход которого подсоединен к цифро-аналоговому преобразователю этого вычислительного устройства, для двух вычислительных устройств входы цифро-аналоговых преобразователей являются входом блока диагностики, а для третьего вычислительного устройства входом блока диагностики являются два входа делителя, выход которого соединен с цифро-аналоговым преобразователем этого вычислительного устройства, для каждого из вычислительных устройств выход цифро-аналогового преобразователя соединен с первым входом сравнения первого компаратора, первый вход сравнения первого компаратора подсоединен ко второму опорному входу второго компаратора, первый выход для

значения \max постоянного запоминающего устройства с цифро-аналоговым преобразователем соединен со вторым опорным входом первого компаратора, а второй выход для значения \min постоянного запоминающего устройства с цифро-аналоговым преобразователем соединен с первым входом сравнения второго компаратора, выход первого компаратора соединен с первым входом логического элемента «ИЛИ», выход второго компаратора соединен со вторым входом логического элемента «ИЛИ», выходы логических элементов «ИЛИ» каждого из вычислительных устройств подсоединены соответственно к первому, второму и третьему входам логического элемента совпадения с кодом нуля.

Перечень фигур чертежей

На фиг. 1 представлены усредненные вероятностные плотности распределения амплитуд динамического светорассеяния растворами нативной плазмы или нативной сыворотки крови обследованных пациентов, в которые добавлена щелочь, на фиг. 2 представлены усредненные вероятностные плотности распределения амплитуд динамического светорассеяния растворами нативной плазмы или нативной сыворотки крови обследованных пациентов, в которые добавлена кислота, на фиг.3 представлена двухпараметрическая диагностическая карта обследованных групп пациентов одна из которых состоит и практически здоровых добровольцев (группа I), а другая – онкологические больные пациенты (группа II), где по оси X отложены значения $krG1 = mF \times I \times dF$ в присутствии щелочи, а по оси Y – относительное значение $krG3$ вида кислота/щелочь, в децибеллах (dB), на фиг.4 представлена двухпараметрическая диагностическая карта обследованных групп пациентов одна из которых состоит из неонкологических больных (группа III), а другая – онкологические больные пациенты (группа II), где по оси X

отложены значения $ktG1 = mF \times I \times dF$ в присутствии щелочи, а по оси Y – относительное значение $ktG3$ вида кислота/щелочь, в децибеллах (dB), на фиг. 5 изображена функциональная схема устройства с блок-схемой статистического анализатора, на фиг. 6 – блок определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния на фиг. 5, фиг. 7 – блок определения максимума и положения максимума на фиг. 5, фиг. 8 – блок определения ширины распределения на фиг. 5, фиг. 9 – блок определения диагностического критерия на фиг. 5, фиг. 10 – блок диагностики на фиг. 5.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Процесс диагностирования онкологических заболеваний представляет собой следующую последовательность операций:

- приготовление двух слабых водных растворов исследуемой нативной плазмы или нативной сыворотки крови пациента путем добавления 200 мкл нативной плазмы или нативной сыворотки крови к 5мл дистиллированной воды;
- добавление к одному из растворов 100 мкл 0,02М (0,02 моля на литр) водного раствора щелочи (NaOH) с последующей экспериментальной оценкой параметров динамического рассеяния света (mF , dF и I) данным раствором;
- добавление к другому из упомянутых растворов 100 мкл 0,27М (0,027 моля на литр) водного раствора кислоты (CH_3COOH) с последующей экспериментальной оценкой параметров динамического рассеяния света (mF , dF и I) другим раствором;
- определение значений комплексных диагностических показателей вида $ktG = mF \times dF \times I$ для слабых водных растворов нативной плазмы или

нативной сыворотки крови, один из которых содержит щелочь, а другой - кислоту;

- сравнение полученных диагностических показателей krG1 krG2 растворов нативной плазмы или нативной сыворотки крови, в которых добавлена щелочь и кислота, соответственно, с интервалом значений - «НОРМОЙ»; интервал значений «НОРМА» определяется предварительно экспериментальным путем посредством исследования нативной плазмы или нативной сыворотки крови пациентов, которые достоверно больны онкологическими заболеваниями или больны неонкологическими заболеваниями или практически здоровы;

- определение наличия или повышенной вероятности возникновения онкологического заболевания по факту выхода полученных значений krG (krG1 - для раствора содержащего щелочь и krG2 - для раствора содержащего кислоту) за пределы допустимой области «НОРМЫ», характерной для практически здоровых и больных не онкологическими болезнями людей.

Клинические испытания метода в соответствии с настоящим изобретением, проведенные в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте (МОНИКИ), показали более высокую эффективность данного экспресс-метода.

Всего было обследовано 117 человек:

- группа I в составе 28 человек - добровольцы (практически здоровые люди);

- группа II в составе 38 человек - онкологические больные (в основном на 1-3 стадии заболевания): рак молочной железы; рак щитовидной железы; рак легких; рак желудка и другие виды онкологических заболеваний.

- группа III в составе 51 человек - клинические больные с неонкологическими заболеваниями: гипертония; мастопатия; диффузный

токсический зоб; пневмония; эмпиема; эмфизема; пневмоторакс; язва желудка; различные доброкачественные опухоли и др.

При щелочном воздействии ядро распределения по группе неонкологических больных (группа III) сдвинуто относительно ядра распределения по группе практически здоровых (группа I) в сторону ядра распределения по онкологическим больным (группа II).

На фиг. 2 представлены усредненные (в объеме каждой группы) вероятностные плотности распределения амплитуд динамического светорассеяния растворами нативной плазмы или нативной сыворотки крови по I-III группам обследованных пациентов, где в исследуемые растворы добавлена кислота.

При наличии кислоты ядро распределения по группе неонкологических больных (группа III) практически совпадает с ядром распределения по группе практически здоровых пациентов (группа I), что обеспечивает повышение диагностической эффективности (специфичности) предлагаемого метода.

Специфика получаемых распределений естественно отражается характеристическими параметрами: положением максимума (mF), интенсивностью (I) и шириной (dF) выделяемого ядра и комплексным диагностическим критерием (krG) на их основе.

В таблице приведены наиболее характерные значения диагностических критериев для I-III групп пациентов, обследованных в процессе испытаний. В объеме проведенных испытаний, где границы области НОРМЫ: составили: по X - $[120 \div 210]$ dB, по Y - $[-10 \div 90]$, чувствительность и специфичность диагностики составили не менее 90%.

Устройство для диагностики онкологических заболеваний (фиг. 5) содержит лазерный источник света 1, предназначенный для освещения кюветы 2. Корреляционный детектор 3 выполненный из двух приемников

4, 5 рассеянного света и коррелятора 6. Приемники 4, 5 рассеянного света (например, фотоприемники) установлены с возможностью одновременного приема луча рассеянного, пропускаемого через кювету 2 света от лазерного источника 1 и преобразования лучей света в электрические сигналы. Первый вход коррелятора 6 (выполненного, например, из перемножителя сигналов и фильтра нижних частот) подсоединен к выходу первого приемника 4, а его второй вход – к выходу второго приемника 5. Анализатор 7 предназначен для анализа корреляционного сигнала. Вход анализатора 7 подсоединен к выходу коррелятора 6.

В устройство введены: блок 8 задержки и два дозатора 9, 10. Дозаторы 9, 10 предназначены для дозирования щелочи и кислоты, а также поочередного их размещения в кювете 2. Анализатор 7 выполнен обеспечивающим статический анализ амплитуд корреляционного сигнала с возможностью определения положения максимума (mF), интенсивности (I), ширины dF ядра плотности распределения амплитуд интенсивности светорассеяния корреляционного сигнала для размещенного поочередно в кювете водного раствора нативной плазмы или нативной сыворотки крови, соответственно, с щелочью и с кислотой. Кроме того, анализатор 7 выполнен с возможностью вычисления диагностического показателя $krG = mF \times dF \times I$ для раствора с щелочью и кислотой, соответственно. В корреляционном детекторе 3 один из входов коррелятора 6 подсоединен к выходу одного из приемников, например, к приемнику 5, через блок 8 задержки. Время задержки блока 8 выбрано большим, чем время корреляции собственных аппаратных шумов корреляционного детектора 3.

Работает устройство (фиг. 5) следующим образом.

В дозатор 9 вносят щелочь, а в дозатор 10 кислоты. Дозаторы 9 и 10 дозируют эти компоненты, например, по 100 мкл 0,02М (0,02 моля на литр) водного раствора щелочи (NaOH) и по 100 мкл 0,27М (0,027 моля на

литр) водного раствора кислоты (CH_3COOH). Поочередно водный раствор нативной плазмы или нативной сыворотки крови с щелочью и кислотой помещают в кювету 2 и облучают ее лазерным источником 1. Например, сначала измерения проводят для раствора с щелочью для измерения krG1 в анализаторе 7, а затем для кислоты - для измерения krG2 .

Принимают приемниками 4, 5 луч рассеянного света, преобразуют его в аналоговые электрические сигналы. Один сигнал подают на первый вход коррелятора 6, а другой сигнал, задержанный в блоке 8 на величину времени t , большую, чем время корреляции собственных шумов приемников 4, 5 и коррелятора 6 подают на второй вход коррелятора 6.

Корреляционный сигнал подают на вход статистического анализатора 7. В статистическом анализаторе 7 проводят анализ амплитуды корреляционного сигнала. Определяют положение максимума (mF), интенсивности (I), ширины dF ядра плотности распределения амплитуд интенсивности светорассеяния корреляционного сигнала. Далее определяют krG1 для щелочи, а после загрузки раствора с кислотой в кювету 2 – krG2 для кислоты. Затем сравнивают показатели krG1 , krG2 , $\text{krG1}/\text{krG2}$ с показателями, полученными для растворов с щелочью и с кислотой для нормы (отсутствия онкологического заболевания), по которым судят о наличии или отсутствии заболевания, или о вероятности возникновения онкологического заболевания.

Выполнение устройства описанным выше образом позволяет производить анализ только амплитуды корреляционного сигнала, т.е. не использовать гетеродин. Применение в данном устройстве взаимнокорреляционного детектирования сигнала рассеянного света, содержащего временную задержку, дает улучшение отношения сигнал/шум примерно более чем в $1,4 \div 2,0$ раза, что естественно повышает статистическую надежность экспериментальной оценки

характеристических параметров, используемых при диагностике амплитуд корреляционных сигналов.

В зависимости от используемой технической базы и конкретных функциональных схем, применяемых для реализации анализатора 7, возможны различные его структурные схемы, и представленная далее функциональная схема коррелятора 7 не исчерпывает всех возможностей его воплощения. Специалистам понятно, что приведенные ниже функциональные схемы являются лишь возможным и не единственным вариантом изготовления анализатора 7. Допустимы и другие варианты функциональных схем анализатора 7, определяемые различными техническими средствами для его осуществления.

Анализатор 7 в дополнительном заявленном варианте его осуществления может быть выполнен из блока 10 определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния, из блока 20 определения максимума и положения максимума распределения, из блока 30 определения ширины распределения, из блока 40 определения диагностического критерия, из блока 50 диагностики (фиг. 5). Вход блока 10 является входом анализатора 7. Первый выход блока 10 соединен со входом блока 20 и с первым входом блока 30. Первый выход блока 20 соединен с первым входом блока 40. Второй выход блока 20 соединен со вторым входом блока 30. Выход блока 30 соединен со вторым входом блока 40. Второй выход блока 10 соединен с третьим входом блока 40. Выход блока 40 подсоединен ко входу блока 50. Блоки 10, 20, 30, 40, 50 также могут быть выполнены в соответствии с различными функциональными схемами.

Блок 10 определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния (фиг. 6) может быть выполнен из аналого-цифрового преобразователя 101 (АЦП), из дешифратора 102 (Д), из регистра 103 сдвига вправо (РСД), из счетчика 104 дискретных

составляющих сигнала (Счетчик N), из группы счетчиков 105 (СЧ) для формирования амплитудной плотности распределения, из сумматора 106 (СУМ), из четырех логических элементов 107, 108, 109, 110 «И» (И 107, И 108, И 109, И 110), один из которых (И 108) выполнен из группы логических элементов «И», из многовходового логического элемента 111 «ИЛИ» (ИЛИ 111), логического элемента 112 «НЕ» (НЕ 112). Вход АЦП 101 – вход блока 10. Цифровой выход АЦП 101 соединен с первым входом И 107, а управляющий выход конца цикла (КЦ) АЦП 101 соединен со вторым входом И 107 и со вторыми входами вторых логических элементов И 108 из группы логических элементов «И». Выход И 107 соединен с цифровым входом дешифратора 102 (Д) и сумматора 106 (СУМ). Каждый из выходов Д 102 соединен соответственной с первыми входами И 108 из группы логических элементов «И». Третьи входы каждого И 108 из группы вторых логических элементов «И» подсоединены к цепи генератора тактовых импульсов (ТИ). Выходы И 108 из группы логических элементов «И» подсоединены соответственно ко входам группы счетчиков 105 (СЧ) для формирования амплитудной плотности распределения и соответственно подсоединены ко входам многовходового логического элемента ИЛИ 111. Выход ИЛИ 111 подсоединен к цифровому входу Счетчика N 104. Управляющие входы Счетчика N 104, группы счетчиков СЧ 105 и сумматора СУМ 106 подсоединены к цепи обнуления (НУ). Цифровой выход счетчика N 104 подсоединен к первому входу И 109, второй вход которого подсоединен к цепи кода предустановки объема выборки N (код N). Выход И 109 является цепью для признака (КРБ1) конца функционирования блока 10 и подсоединен к первому входу НЕ 112. Цифровой выход СУМ 106 подсоединен к первому входу И 110. Вторые входы НЕ 112 и И 110 подсоединены к цепи генератора тактовых импульсов (ТИ). Выход НЕ 112 подсоединен к управляющему входу АЦП 101. Выход четвертого логического элемента И

110 подсоединен ко входу регистра сдвига вправо 103 (РСД). Цифровые выходы группы СЧ104 для формирования амплитудной плотности распределения являются первым выходом блока 10 (фиг. 5) определения амплитудной плотности распределения, а выход РСД 103 – вторым его выходом интенсивности светорассеяния.

Блок 10 (фиг. 6) работает следующим образом.

Сигналом начальной установки (НУ) производится обнуление счетчика N 104, группы счетчиков СЧ 106 и сумматора СУМ 106. Очередным тактовым импульсом производится запуск АЦП 101. По разрешающему для И 107 и И 108 признаку КЦ конца цикла работы АЦП, поступающего на второй вход И 107 и вторые входы И 108 группы логических элементов «И» код текущего значения сигнала через логический элемент И 107 поступает на СУМ 106 и в Д 102. В Д 102 он преобразуется в позиционный код, стробирующий один из логических элементов И 108 группы логических элементов «И», и разрешающий прохождение очередного тактового импульса (ТИ) на счетные входы соответствующего счетчика СЧ 105 и через многовходовую логическую схему ИЛИ 11 на вход Счетчика N 104, а также на управляющий вход запуска АЦП 101 через логический элемент НЕ 112. При этом содержимое одного соответствующего счетчика СЧ 105 увеличивается на +1, а на СУМ 106 производится суммирование текущих дискретных значений сигнала светорассеяния. Далее блок 10 работает аналогичным образом до тех пор, пока содержимое счетчика N 104 не сравняется с кодом предустановки N. Код предустановки N, например, поступает из ПЗУ (на фиг. не показано) и представляет собой двоичный код объема выборки по степени два (например 512, 1024 и т. д.)

По сигналу совпадения, являющимся разрешающим для логического элемента И 110, поступающему с выхода логического элемента И 109 содержимое сумматора СУМ 106 заносится в регистр сдвига РСД 103, где

сдвигается вправо на заданное количество двоичных разрядов (в РСД 103 производится операция деления), соответствующее значению кода предустановки объема выборки N. Одновременно с этим, сигнал совпадения с выхода И 109, также поступая на логический элемент НЕ 112, блокирует прохождение тактовых импульсов ТИ на управляющий вход запуска АЦП 101, что является признаком КРБ1 конца работы блока 10, поступающего в соответствующую цепь с выхода логического элемента И 109.

В результате работы устройства на его выходе содержимое группы счетчиков СЧ 105 представляет собой последовательность дискретных значений составляющих амплитудной плотности распределения сигнала светорассеяния, а содержимое регистра сдвига РСД 103 среднее значение его интенсивности I.

Блок 20 (фиг. 5, фиг. 7) определения максимума и положения максимума распределения выполнен из кодового коммутатора 201 (КК), из трех регистров 202, 203, 204 (Р), из двух цифро-аналоговых преобразователей 205, 206 (ЦАП), из регистра сдвига вправо 207 (РСД), из компаратора 208 (КОМП), из счетчика тактовых импульсов 209 (СЧ М), четырех логических элементов 210, 211, 212, 213 «И» (И 210, И 211, И 212, И 213).. Цифровые входы КК 201 являются входом блока 20 (фиг. 5). Цепь обнуления (НУ) (фиг. 7) подсоединена к первому управляющему входу КК 201, к управляющему входу СЧ М 209 и к управляющему входу второго регистра Р 203. Цепь генератора тактовых импульсов (ТИ) подсоединена к первому входу первого И 210. Цепь для признака (КРБ1) конца функционирования блока 10 (фиг. 6) подсоединена соответственно ко второму входу И 210 (фиг. 7). Выход И 210 соединен со вторым управляющим входом КК 201 и входом СЧ М 209. Выход КК 201 соединен со входом первого Р 202. Первый выход Р 202 соединен со входом первого ЦАП 205, а второй выход Р 202 соединен с первым входом второго И 211.

Выход первого ЦАП 205 соединен с первым входом сравнения КОМП 208. Выход КОМП 208 соединен со вторым входом второго И 211 и с первым входом третьего И 212. Выход второго И 211 соединен со входом второго регистра Р 203. Первый выход Р 203 соединен со входом второго ЦАП 206, а второй выход Р 203 соединен с первым входом четвертого И 213. Выход второго ЦАП 206 соединен с со вторым опорным входом компаратора КОМП 208. Второй вход четвертого И 213 подсоединен к управляющему выходу конца цикла (КЦ) кодового коммутатора КК 201. Выход СЧ М 209 соединен со вторым входом третьего И 12. Выход И 12 соединен со входом третьего регистра Р 204. Выход И 213 соединен со входом регистра сдвига вправо РСД 207. Выход Р 204 является первым выходом блока 20 (фиг. 5). Выход РСД 207 – вторым выходом блока 20. Управляющий выход РСД 207 является цепью для признака (КРБ2) конца функционирования блока 20.

Работает блок 20 следующим образом.

Сигналом начальной установки НУ производится обнуление счетчика СЧ М 209, второго регистра Р 203 и установка кодового коммутатора КК 201 дискретных значений плотности распределения в объеме М в начальное положение. При наличии разрешающего сигнала КРБ1 на входе первого логического элемента И 210 первым тактовым импульсом ТИ осуществляется увеличение содержимого счетчика СЧ М 209 на +1 и коммутацию КК 201 выхода первого СЧ 105 из группы счетчиков плотности распределения блока 10 (фиг. 6) на вход первого Р 202. Затем коды с первого и второго регистров Р 202 и Р 203 поступают на соответствующие цифровые входы первого ЦАП 205 и второго ЦАП 206, а их аналоговые эквиваленты соответственно поступают на вход сравнения (б) и опорный вход (а) компаратора КОМП 208. В том случае, когда сигнал на входе (б) больше сигнала на входе (а) на выходе компаратора КОМП 208 появляется признак, поступающий на разрешающие входы

логических элементов И 211 и И 212, обеспечивающий перезапись содержимого первого регистра Р 202 в регистр Р 203 и содержимого СЧ М в третий регистр Р 204. В противном случае содержимое Р 203 и Р 204 остается без изменения. При поступлении очередного тактового импульса ТИ работа блока 2 осуществляется аналогичным образом.

При этом содержимое регистров Р 203 и Р 204 представляет собой соответственно значения текущего максимума плотности распределения и порядкового номера максимальной дискреты, определяющего его положение.

После коммутации последней составляющей плотности распределения на служебном управляющем выходе КК 201 вырабатывается признак конца цикла коммутации КЦ, поступающий на разрешающий второй вход логического элемента И 213, обеспечивающий запись содержимого Р 203 в регистр сдвига РСД 207 с последующим сдвигом вправо, где каждый единичный сдвиг вправо эквивалентен делению содержимого РСД 207 на 2. При сдвигах на один, два, три двоичных разрядов вправо содержимое РСД 207 соответственно составляет значения $0,5m_{\max}$, $0,25m_{\max}$, $0,125m_{\max}$ от максимальной величины значений плотности распределения, одно из которых используется в блоке 30 (фиг. 8) для определения ширины плотности распределения dF на заданном уровне. Сигнал конца сдвигов в РСД 207 с его управляющего выхода является признаком КРБ2 окончания работы блока 20 и разрешающим работу блока 30.

Блок 30 определения ширины распределения (фиг. 8) выполнен из кодового коммутатора 301 (КК), из трех регистров 302, 303, 304 (Р), из двух цифро-аналоговых преобразователей 305, 306 (ЦАП), из компаратора 307 (КОМП), счетчика тактовых импульсов (СЧ) 308, трех логических элементов «И» 309, 310, 311 (И).

Цифровые входы КК 301 являются первым входом блока 30 (фиг. 5). Цепь обнуления (НУ) подсоединена к первому управляющему входу КК 301, к управляющему входу СЧ 308 и к управляющему входу второго регистра Р 303. Цепь генератора тактовых импульсов (ТИ) подсоединена к первому входу первого И 309. Цепь для признака конца функционирования блока 20 подсоединена соответственно ко второму входу первого И 309. Выход первого И 309 соединен со вторым управляющим входом КК 301 и с первым входом второго И 310. Выход КК 301 соединен со входом первого Р 302. Выход Р 302 соединен со входом первого ЦАП 305. Выход ЦАП 305 соединен с первым входом сравнения КОМП 307. Вход второго Р 303 является вторым входом блока 30. Выход второго Р 303 соединен со входом второго ЦАП 306. Выход ЦАП 306 соединен со вторым опорным входом КОМП 307. Выход КОМП 307 соединен со вторым входом второго И 310. Выход И 310 соединен со входом СЧ 308. Выход СЧ 308 подсоединен к первому входу третьего И 311. Вторым входом третьего И 311 подсоединен к управляющему выходу конца цикла (КЦ) КК 201. Выход третьего И 311 соединен со входом третьего Р 304. Выход Р 304 является выходом блока 30, а управляющий выход конца цикла КЦ кодового коммутатора КК 301 подсоединен к цепи для признака КРБЗ конца функционирования блока 30.

Работает блок 30 следующим образом.

Сигналом начальной установки НУ производится обнуление счетчика СЧ 308, Р 308, установка КК 301 в начальное положение, занесение значения 0.25мах во второй регистр Р 308. При наличии разрешающего сигнала КРБ2 на входе логического элемента И 309 первым тактовым импульсом ТИ осуществляется коммутация кодовым коммутатором КК 301 выхода первого счетчика СЧ 105 из группы счетчиков плотности распределения блока 10 (фиг. 6) на вход первого регистра Р 302. Затем коды с регистров Р 302 и Р 303 поступают на

соответствующие цифровые входы первого ЦАП 305 и второго ЦАП 306, а их аналоговые эквиваленты соответственно поступают на вход сравнения (б) и опорный вход (а) КОМП 307. В том случае, когда сигнал на входе (б) больше сигнала на входе (а) на выходе КОМП 307, на его выходе вырабатывается признак, поступающий на разрешающий второй вход логического элемента И 310, обеспечивающий прохождение очередного ТИ на счетный вход счетчика СЧ 308 и увеличивающий его содержимое на +1. В противном случае содержимое СЧ 308 остается без изменения. При поступлении следующего тактового импульса ТИ работа блока 30 осуществляется аналогичным образом. После коммутации последней составляющей плотности распределения на служебном управляющем выходе кодового КК 301 вырабатывается признак конца цикла коммутации КЦ, поступающий на разрешающий второй вход логического элемента И 311, обеспечивающий перезапись содержимого счетчика СЧ 308 в третий регистр Р 304.

Содержимое регистра Р 304 представляет собой количество превышений дискретными составляющими плотности распределения уровня 0.25мах , что является шириной распределения dF на этом заданном уровне. Сигнал конца цикла КЦ коммутации является признаком КРБЗ окончания работы блока 30 и разрешающим работу блока 40 определения диагностического критерия krG .

Блок 40 (фиг. 9) выполнен из трех логических элементов «И» 401, 402, 403 (И), из двух умножителей 404, 405 (УМ), из запоминающего устройства 406 (ЗУ). Первый вход первого И 401 является третьим входом блока 40, первый вход второго И 402 является его первым входом, а первый вход третьего И 403 является его вторым входом. Вторым входом И 401 подсоединен к цепи для признака КРБ1 конца функционирования блока 10. Вторым входом второго И 402 подсоединен к цепи для признака КРБ2 конца функционирования блока 20. Вторым входом третьего И 403

подсоединен к цепи для признака КРБЗ конца функционирования блока 30. Выход И 401 подсоединен к первому входу УМ 404. Выход И 402 подсоединен ко второму входу УМ 404. Выход первого УМ 404 соединен с первым входом второго УМ 405. Выход третьего И 403 соединен со вторым входом второго УМ 405. Выход УМ 405 соединен со входом ЗУ 406. Выход ЗУ 406 является выходом блока 40.

Работает блок 40 следующим образом.

При наличии признаков КРБ1, КРБ2, КРБ3 конца работы блоков 10, 20, 30 значения характеристических параметров плотности распределения I , mF и dF через соответствующие логические элементы И 401, И 402, И 403 поступают на соответствующие входы умножителей УМ 404 и УМ 405.

На выходе УМ 405 формируется значение диагностического критерия krG . Снимаемые с выхода УМ 405 значения запоминаются в ЗУ 406 для поочередно выполняемых измерений растворов с щелочью $krG1$ и кислотой $krG2$.

Блок 50 диагностики (фиг. 10) выполнен из одного логического элемента совпадения с кодом нуля 501 (СС) и из трех одинаковых вычислительных устройств 502, 503, 504 (ВУ). Каждое ВУ 502, 503, 504 имеет цифро-аналоговый преобразователь 505 (ЦАП), два компаратора 506, 507 (КОМП), постоянное запоминающее устройство с цифро-аналоговым преобразователем 508 (ПЗУ с ЦАП). Вход этого ЦАП подсоединен к выходу ПЗУ. Каждое ВУ 502, 503, 504 содержит также логический элемент «ИЛИ» 509 (ИЛИ). На входе третьего вычислительного устройства 504 установлен делитель 510 (ДЕЛ). Выход ДЕЛ 510 подсоединен к ЦАП 505 этого вычислительного устройства 504 (на фиг. 10 для простоты не показано). Для двух ВУ 502, 503 входы их ЦАП 505 являются входом блока 50, а для третьего ВУ 504 входом блока 50 диагностики являются два входа ДЕЛ 510. Для каждого из ВУ 502, 503,

504 выход ЦАП 505 соединен с первым входом сравнения (б) первого компаратора КОМП 506. Первый вход сравнения (б) первого КОМП 506 подсоединен ко второму опорному (а) входу второго КОМП 507. Первый выход для значения \max ПЗУ с ЦАП соединен со вторым опорным входом (а) первого КОМП 506. Второй выход для значения \min ПЗУ с ЦАП 508 соединен с первым входом сравнения (б) второго КОМП 507. Выход первого КОМП 506 соединен с первым входом ИЛИ 509, выход второго КОМП 507 соединен со вторым входом ИЛИ 509. Выходы логических элементов ИЛИ каждого из ВУ 502, 503, 504 подсоединены соответственно к первому, второму и третьему входам логического элемента СС 501.

Работает блок 50 диагностики следующим образом.

В ПЗУ занесены значения констант для показателей максимального и минимального значений НОРМЫ – (\max - \min), образуя, соответственно, выходы \max и \min ПЗУ с ЦАП 508. При этом выход \max подсоединен к опорному второму входу КОМП 506, а выход \min соединен с первым входом сравнения КОМП 507.

Полученное в блоке 40 значение диагностического критерия $krG1$ поступает на вход сравнения (б) первого компаратора КОМП 506 и опорный вход второго компаратора КОМП 507. Одновременно с этим на опорный вход (а) первого компаратора КОМП 506 подается значение верхнего предела нормы (\max), а на вход сравнения (б) второго компаратора КОМП 507 значение нижнего предела нормы (\min).

Признаки результатов компарирования поступают на логический элемент ИЛИ 509, выход которого подключен к соответствующему входу логического элемента сравнения с нулем СС 501. В том случае, когда одновременно значение диагностического критерия меньше \max нормы и больше \min нормы, на выходе схемы совпадения СС появляется признак сравнения с нулем, что является признаком отсутствия заболевания (Нет).

В других случаях признак сравнения с нулем отсутствует, что в свою очередь является признаком наличия заболевания (Да). В первом ВУ 502 проводится тестирование по щелочи, во втором ВУ 503 – по кислоте, а в третьем ВУ 504 аналогичное тестирование проводится для отношения $krG3 = krG2/krG1$.

Таким образом данная процедура диагностики выполняется по всем диагностическим критериям: $krG1$ (по щелочи), $krG2$ (по кислоте) и по их отношению $krG3 = krG2/krG1$. При этом количество двоичных разрядов отличных от нуля, соответствующее числу диагностических критериев, значения которых лежат за пределами нормы, дает возможность получить количественную оценку надежности диагностики наличия заболевания (Кол.), что является дополнительной положительной особенностью заявленного технического решения.

Способ и устройство для его реализации в соответствии с настоящим изобретением характеризуются высокой степенью автоматизации процесса диагностики, полностью исключающей влияние оператора на результаты тестирования, экспрессностью (время тестирования составляет $8 \div 10$ минут), не требует применения дорогостоящих оборудования и препаративного обеспечения, может обслуживаться одним оператором средней квалификации.

Метод позволяет осуществлять текущий контроль эффективности проводимого лечения, а также проводить диагностику по другим биологическим жидкостям, например по лимфе и др.

Процесс тестирования полностью исключает контакт с обследуемым пациентом и является совершенно безопасным для его здоровья.

Способ и устройство в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в диагностических центрах, в клинических и научно-исследовательских лабораториях как самостоятельно, так и в

составе проблемно-ориентированных диагностических комплексов в качестве первичного звена доклинической диагностики.

Таблица

№ п/п	Значения диагностических показателей:		Результат: норма (N), риск (R)	ДИАГНОЗ:
	X (dB)	Y (dB)		
II группа - больные онкологические:				
1	88,9	59,7	R	рак молочной железы
2	58,6	- 20,9	R	рак молочной железы
3	105,9	13,3	R	рак молочной железы
4	168,8	94,5	R	рак щитовидной железы
5	121,8	- 31,8	R	рак щитовидной железы
6	94,8	- 8,2	R	рак желудка
7	76,9	3,9	R	рак желудка
8	97,8	13,3	R	рак легкого
9	163,5	100,4	R	рак легкого
10	53,5	- 56,9	R	рак почки
I группа - практически здоровые (добровольцы):				
11	148,9	37,4	N	здоровый
12	162,7	51,8	N	здоровый
13	155,1	43,5	N	здоровый
14	158,9	77,9	N	здоровый
15	143,1	24,2	N	здоровый
16	162,3	46,2	N	здоровый
17	152,7	60,5	N	здоровый
18	145,4	54,4	N	здоровый
19	165,8	35,5	N	здоровый
20	157,9	53,4	N	здоровый
III группа - больные неонкологические:				
21	160,1	43,8	N	мастопатия
22	139,6	68,1	N	аденома щитов. железы
23	167,2	52,8	N	дифф. токсич. зоб
24	142,8	26,1	N	дифф. токсич. зоб
25	155,3	84,3	N	узловой зоб
26	188,8	67,1	N	язва желудка
27	140,1	59,5	N	дивертикул пищевода
28	156,3	67,5	N	эмпиема плевры
29	190,5	55,5	N	эмфизема легких
30	148,8	28,4	N	эмфизема легких

Формула изобретения

1. Способ диагностики онкологических заболеваний, включающий исследование слабого водного раствора нативной плазмы или нативной сыворотки крови пациента методом лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС), отличающийся тем, что готовят дополнительный слабый водный раствор нативной плазмы или нативной сыворотки крови пациента, в один из упомянутых растворов добавляют щелочь, а в другой - кислоту, для каждого упомянутого раствора определяют вероятностную плотность распределения амплитуды флуктуаций интенсивности светорассеяния в полосе частот $1 \div 180$ Гц, выявляют ядро распределения и определяют его характеристические параметры: положение максимума, интенсивность, ширину и диагностический показатель, равный корреляционному произведению упомянутых характеристических параметров, и при выходе значения диагностического показателя за пределы соответствующего интервала допустимых значений, принимаемого за норму, диагностируют онкологическое заболевание либо высокую вероятность возникновения онкологического заболевания.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что определяют дополнительный диагностический показатель, в качестве которого используют отношение диагностических показателей, полученного при исследовании упомянутых растворов

3. Устройство для диагностики онкологических заболеваний, содержащее лазерный источник света, предназначенный для освещения кюветы, корреляционный детектор, выполненный из двух приемников рассеянного света и коррелятора, приемники рассеянного света установлены с возможностью одновременного приема луча рассеянного,

пропускаемого через кювету света от лазерного источника и преобразования лучей света в электрические сигналы, первый вход коррелятора подсоединен к выходу первого приемника, а его второй вход — к выходу второго приемника, анализатор, предназначенный для анализа корреляционного сигнала, вход анализатора подсоединен к выходу коррелятора, отличающееся тем, что введены блок задержки, два дозатора, предназначенные для дозирования щелочи и кислоты, соответственно, и поочередного их размещения в кювете, анализатор выполнен обеспечивающим статический анализ амплитуд корреляционного сигнала с возможностью определения положения максимума (mF), интенсивности (I), ширины dF ядра плотности распределения амплитуд интенсивности светорассеяния корреляционного сигнала для размещенного поочередно в кювете водного раствора нативной плазмы или нативной сыворотки крови, соответственно, с щелочью и с кислотой, и обеспечивающим вычисление диагностического показателя $krG = mF \times dF \times I$, при этом в корреляционном детекторе один из входов коррелятора подсоединен к выходу одного из приемников через упомянутый блок задержки, время задержки которого выбрано большим времени корреляции собственных аппаратных шумов корреляционного детектора.

4. Устройство по п. 3, отличающееся тем, что анализатор выполнен из блока определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния, из блока определения максимума и положения максимума распределения, из блока определения ширины распределения, из блока определения диагностического критерия, из блока диагностики, причем вход блока определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния является входом анализатора, первый выход блока определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния соединен со входом блока

определения максимума и положения максимума распределения и с первым входом блока определения ширины распределения, первый выход блока определения максимума и положения максимума распределения соединен с первым входом блока определения диагностического критерия, второй выход блока определения максимума и положения максимума распределения соединен со вторым входом блока определения ширины распределения, выход блока определения ширины распределения соединен со вторым входом блока определения диагностического критерия, второй выход блока определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния соединен с третьим входом блока определения диагностического критерия, выход которого подсоединен ко входу блока диагностики.

5. Устройство по п. 4, отличающееся тем, что блок определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния выполнен из аналого-цифрового преобразователя, дешифратора, регистра сдвига вправо, счетчика дискретных составляющих сигнала и группы счетчиков для формирования амплитудной плотности распределения, сумматора, логического элемента совпадения, четырех логических элементов «И», один из которых выполнен из группы логических элементов «И», многовходового логического элемента «ИЛИ», логического элемента «НЕ», причем вход аналого-цифрового преобразователя – вход блока определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния, цифровой выход аналого-цифрового преобразователя соединен с первым входом первого логического элемента «И», а управляющий выход конца цикла аналого-цифрового преобразователя соединен со вторым входом первого логического элемента «И» и со вторыми входами вторых логических элементов «И» из группы логических элементов «И», выход первого

логического элемента «И» соединен с цифровым входом дешифратора и сумматора, каждый из выходов дешифратора соединен соответственной с первыми входами вторых логических элементов «И» из группы логических элементов «И», третьи входы каждого из группы вторых логических элементов «И» подсоединены к цепи генератора тактовых импульсов, выходы группы логических элементов «И» подсоединены соответственно ко входам группы счетчиков для формирования амплитудной плотности распределения и соответственно подсоединены ко входам многовходового логического элемента «ИЛИ», выход которого подсоединен к цифровому входу счетчика дискретных составляющих сигнала, управляющие входы счетчика дискретных составляющих сигнала, группы счетчиков для формирования амплитудной плотности распределения и сумматора подсоединены к цепи обнуления, цифровой выход счетчика дискретных составляющих сигнала подсоединен к первому входу третьего логического элемента «И», второй вход которого подсоединен к цепи кода предустановки объема выборки N , выход третьего логического элемента «И» является цепью для признака конца функционирования блока определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния и подсоединен к первому входу логического элемента «НЕ», цифровой выход сумматора подсоединен к первому входу четвертого логического элемента «И», вторые входы логического элемента «НЕ» и четвертого логического элемента «И» подсоединены к цепи генератора тактовых импульсов, выход логического элемента «НЕ» подсоединен к управляющему входу аналого-цифрового преобразователя, выход четвертого логического элемента «И» подсоединен ко входу регистра сдвига вправо, цифровые выходы группы счетчиков для формирования амплитудной плотности распределения являются первым выходом блока определения

амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния, а выход регистра сдвига – вторым его выходом.

6. Устройство по п. 4, отличающееся тем, что блок определения максимума и положения максимума распределения выполнен из кодового коммутатора, трех регистров, двух цифро-аналоговых преобразователей, регистра сдвига вправо, компаратора, счетчика тактовых импульсов, четырех логических элементов «И», цифровые входы кодового коммутатора являются входом блока определения максимума и положения максимума распределения, цепь обнуления подсоединена к первому управляющему входу кодового коммутатора, к управляющему входу счетчика тактовых импульсов и к управляющему входу второго регистра, цепь генератора тактовых импульсов подсоединена к первому входу первого логического элемента «И», цепь для признака конца функционирования блока определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния подсоединена соответственно ко второму входу первого логического элемента «И», выход первого логического элемента «И» соединен со вторым управляющим входом кодового коммутатора и входом счетчика тактовых импульсов, выход кодового коммутатора соединен со входом первого регистра, первый выход которого соединен со входом первого цифро-аналогового преобразователя, а второй выход с первым входом второго логического элемента «И», выход первого цифро-аналогового преобразователя соединен с первым входом сравнения компаратора, выход которого соединен со вторым входом второго логического элемента «И» и с первым входом третьего логического элемента «И», выход второго логического элемента «И» соединен со входом второго регистра, первый выход которого соединен со входом второго цифро-аналогового преобразователя, а второй выход второго регистра соединен с первым

входом четвертого логического элемента «И», выход второго цифро-аналогового преобразователя соединен с со вторым опорным входом компаратора, второй вход четвертого логического элемента «И» подсоединен к управляющему выходу конца цикла кодового коммутатора, выход счетчика тактовых импульсов соединен со вторым входом третьего логического элемента «И», выход которого соединен со входом третьего регистра, выход четвертого логического элемента «И» соединен со входом регистра сдвига вправо, выход третьего регистра является первым выходом блока определения максимума и положения максимума распределения, первый выход регистра сдвига вправо – вторым выходом блока определения максимума и положения максимума распределения, а второй управляющий выход регистра сдвига вправо – цепью для признака конца функционирования блока определения максимума и положения максимума распределения.

7. Устройство по п. 4, отличающееся тем, что блок определения ширины распределения выполнен из кодового коммутатора, трех регистров, двух цифро-аналоговых преобразователей, компаратора, счетчика тактовых импульсов, трех логических элементов «И», цифровые входы кодового коммутатора являются первым входом блока определения ширины распределения, цепь обнуления подсоединена к первому управляющему входу кодового коммутатора, к управляющему входу счетчика тактовых импульсов и к управляющему входу второго регистра, цепь генератора тактовых импульсов подсоединена к первому входу первого логического элемента «И», цепь для признака конца функционирования блока определения максимума и положения максимума распределения подсоединена соответственно ко второму входу первого логического элемента «И», выход первого логического элемента «И» соединен со вторым управляющим входом кодового

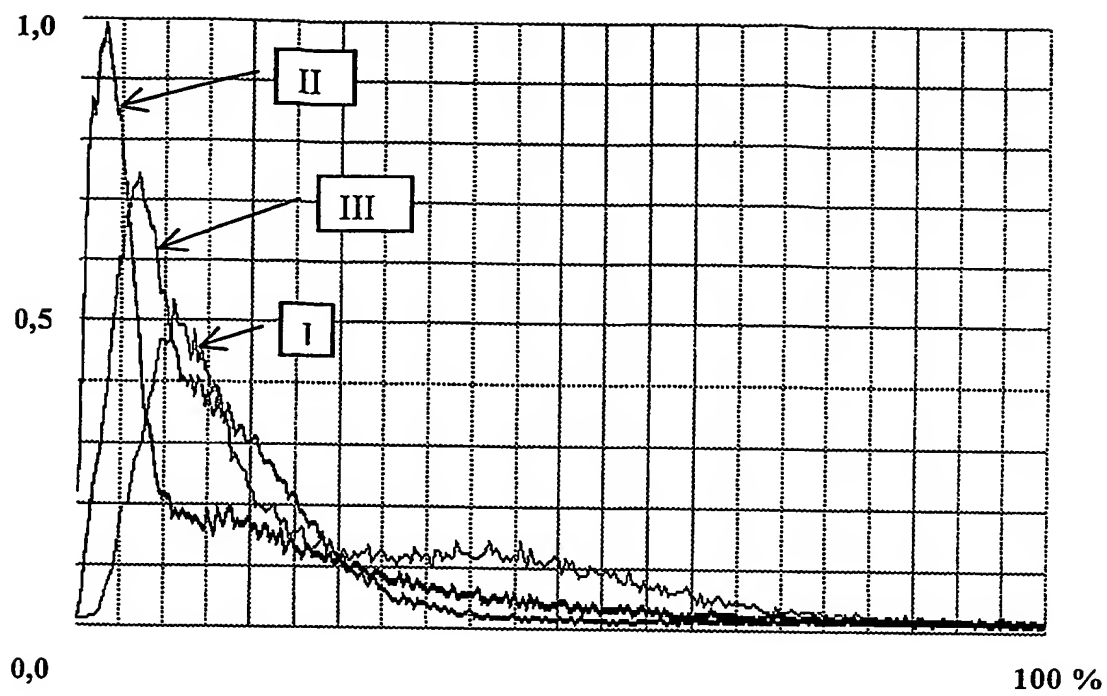
коммутатора и с первым входом второго логического элемента «И», выход кодового коммутатора соединен со входом первого регистра, выход которого соединен со входом первого цифро-аналогового преобразователя, выход которого соединен с первым входом сравнения компаратора, вход второго регистра является вторым входом блока определения ширины распределения, выход второго регистра соединен со входом второго цифро-аналогового преобразователя, выход которого соединен со вторым опорным входом компаратора, выход компаратора соединен со вторым входом второго логического элемента «И», выход которого соединен со входом счетчика тактовых импульсов, выход которого подсоединен к первому входу третьего логического элемента «И», второй вход третьего логического элемента «И» подсоединен к управляющему выходу конца цикла кодового коммутатора, выход третьего логического элемента «И» соединен со входом третьего регистра, выход которого является выходом блока определения ширины распределения, а управляющий выход конца цикла кодового коммутатора подсоединен к цепи для признака конца функционирования блока определения ширины распределения.

8. Устройство по п. 4, отличающееся тем, что блок определения диагностического критерия выполнен из трех логических элементов «И», из двух умножителей, из запоминающего устройства, первый вход первого логического элемента «И» является третьим входом блока определения диагностического критерия, первый вход второго логического элемента «И» является его первым входом, а первый вход третьего логического элемента «И» является его вторым входом, второй вход первого логического элемента «И» подсоединен к цепи для признака конца функционирования блока определения амплитудной плотности распределения и интенсивности светорассеяния, второй вход второго логического элемента «И» подсоединен к цепи для признака конца

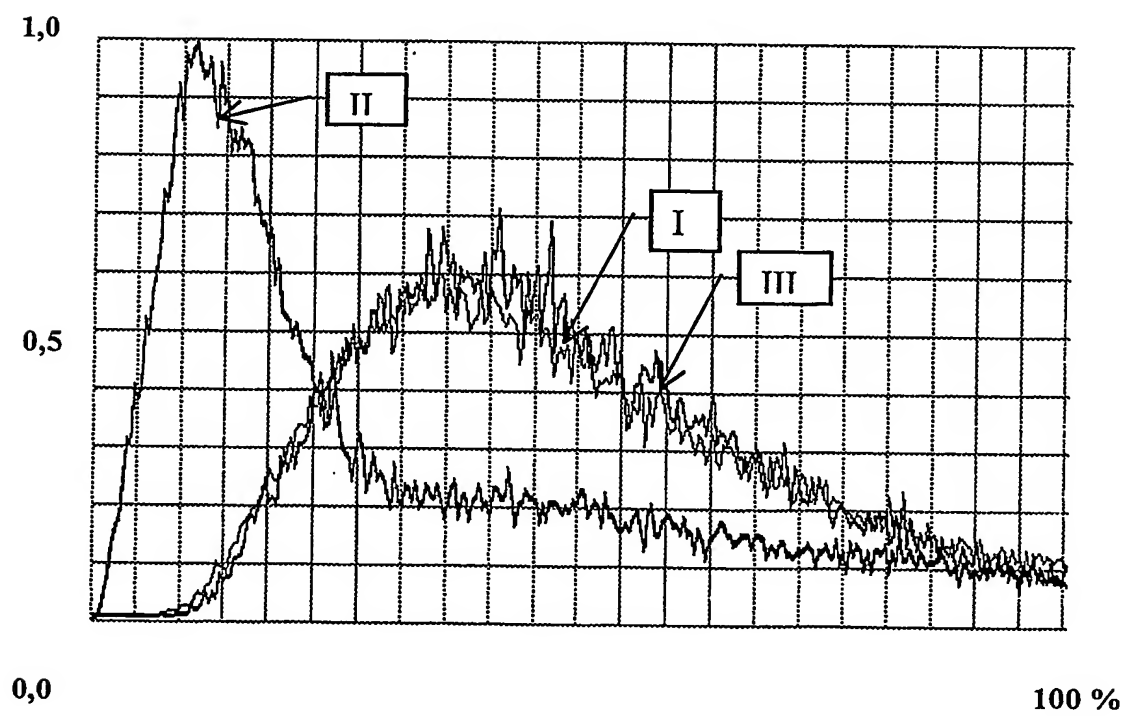
функционирования блока определения максимума и положения максимума распределения, второй вход третьего логического элемента «И» подсоединен к цепи для признака конца функционирования блока определения ширины распределения, выход первого логического элемента «И» подсоединен к первому входу первого умножителя, выход второго логического элемент «И» подсоединен ко второму входу первого умножителя, выход которого соединен с первым входом второго умножителя, выход третьего логического элемента «И» соединен со вторым входом второго умножителя, выход которого соединен со входом запоминающего устройства, выход которого является выходом блока определения диагностического критерия.

9. Устройство по п. 4, отличающееся тем, что блок диагностики выполнен из одного логического элемента совпадения с кодом нуля и из трех одинаковых вычислительных устройств, каждое из которых имеет цифро-аналоговый преобразователь, два компаратора, постоянное запоминающее устройство с цифро-аналоговым преобразователем, вход которого подсоединен к выходу постоянного запоминающего устройства, логический элемент «ИЛИ», при этом на входе третьего вычислительного устройства установлен делитель, выход которого подсоединен к цифро-аналоговому преобразователю этого вычислительного устройства, для двух вычислительных устройств входы цифро-аналоговых преобразователей являются входом блока диагностики, а для третьего вычислительного устройства входом блока диагностики являются два входа делителя, для каждого из вычислительных устройств выход цифро-аналогового преобразователя соединен с первым входом сравнения первого компаратора, первый вход сравнения первого компаратора подсоединен ко второму опорному входу второго компаратора, первый выход для значения тах постоянного запоминающего устройства с цифро-

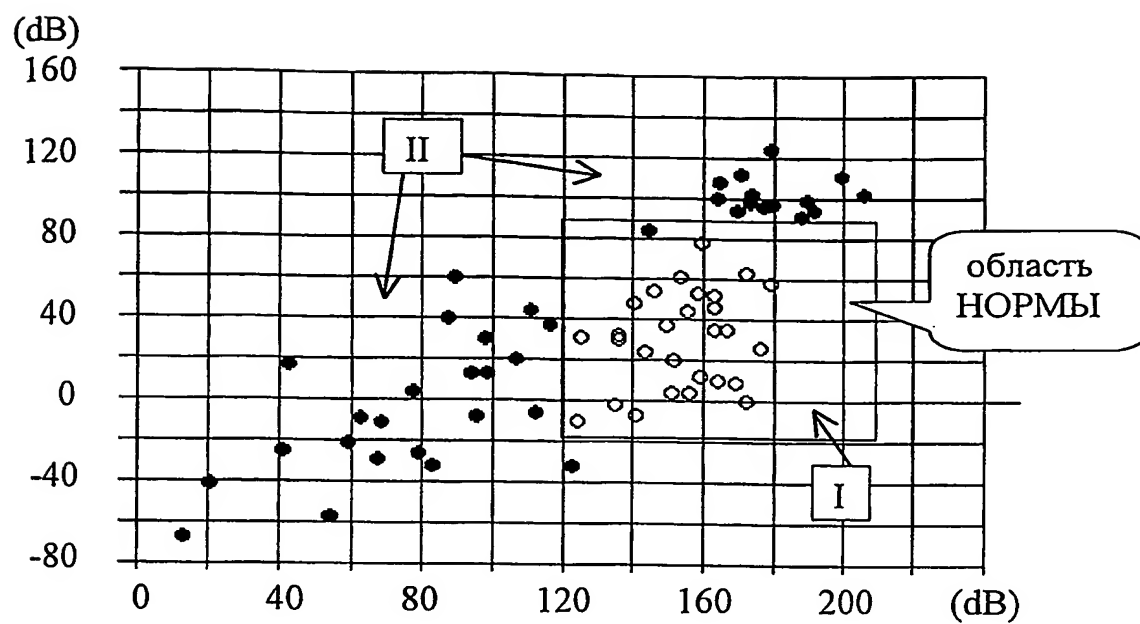
аналоговым преобразователем соединен со вторым опорным входом первого компаратора, а второй выход для значения \min постоянного запоминающего устройства с цифро-аналоговым преобразователем соединен с первым входом сравнения второго компаратора, выход первого компаратора соединен с первым входом логического элемента «ИЛИ», выход второго компаратора соединен со вторым входом логического элемента «ИЛИ», выходы логических элементов «ИЛИ» каждого из вычислительных устройств подсоединены соответственно к первому, второму и третьему входам логического элемента совпадения с кодом нуля.



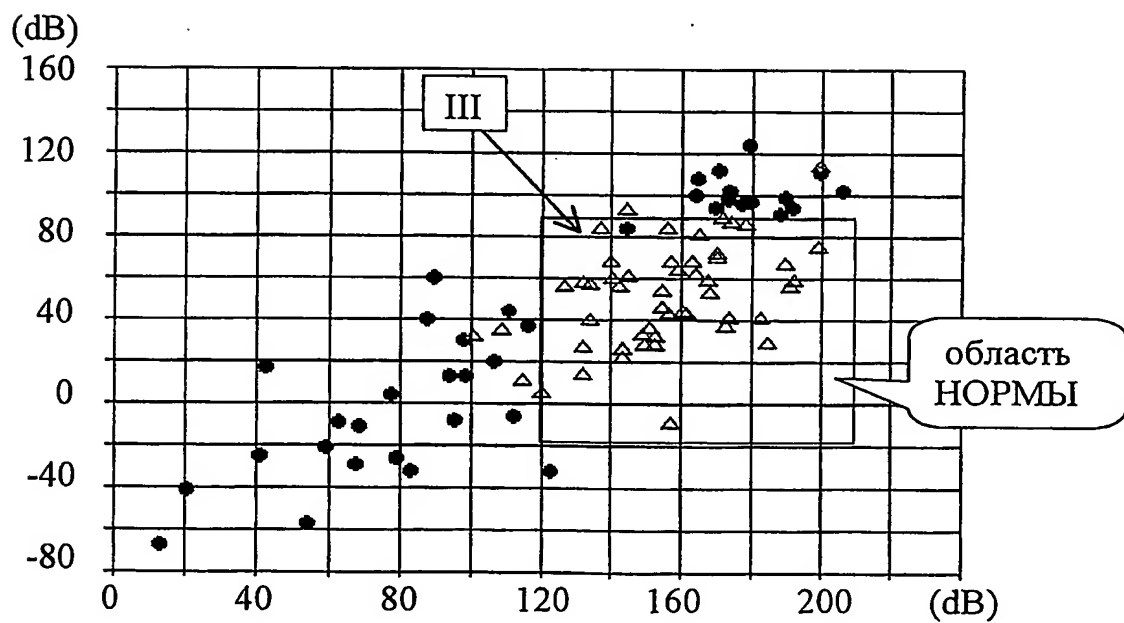
Фиг.1



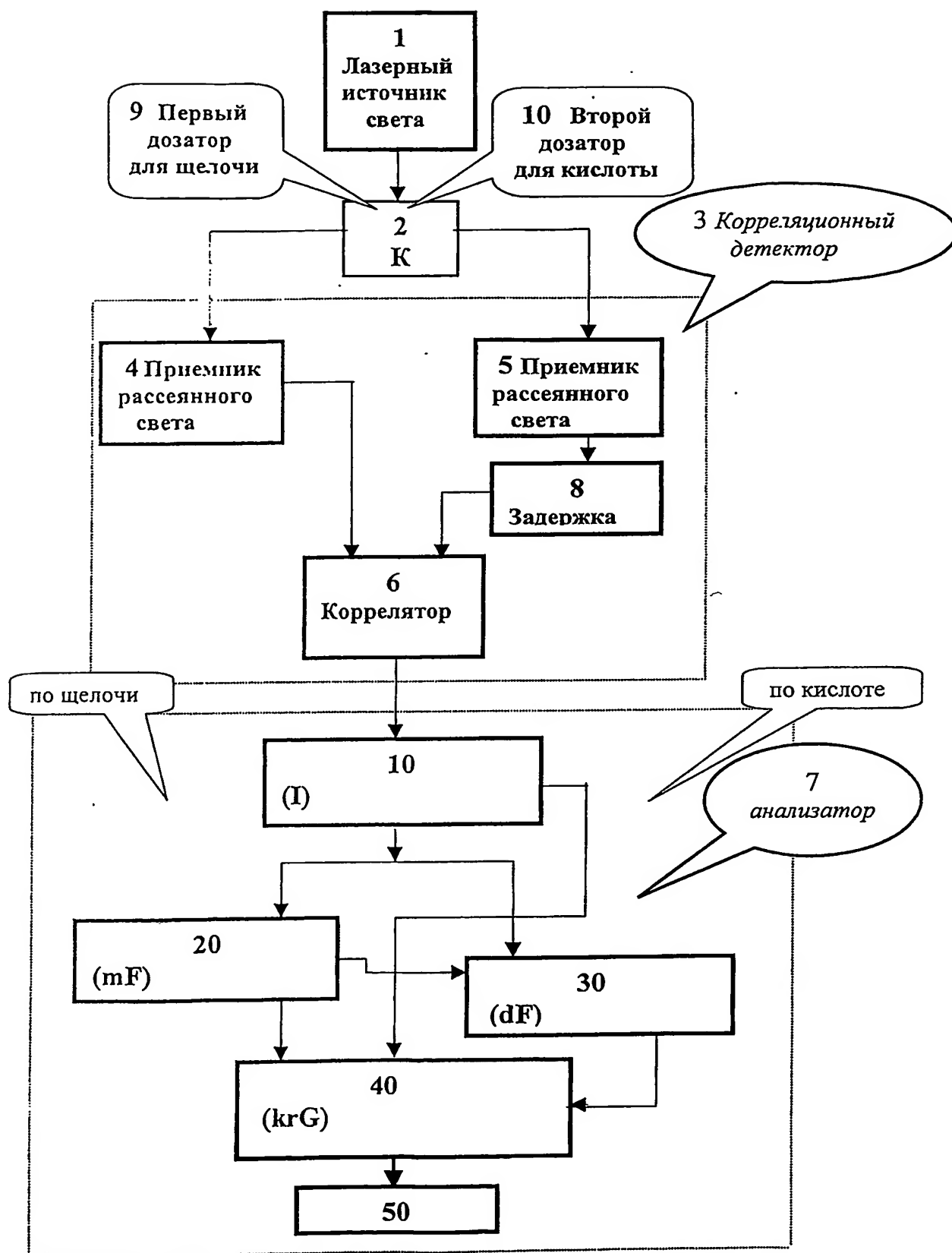
Фиг.2



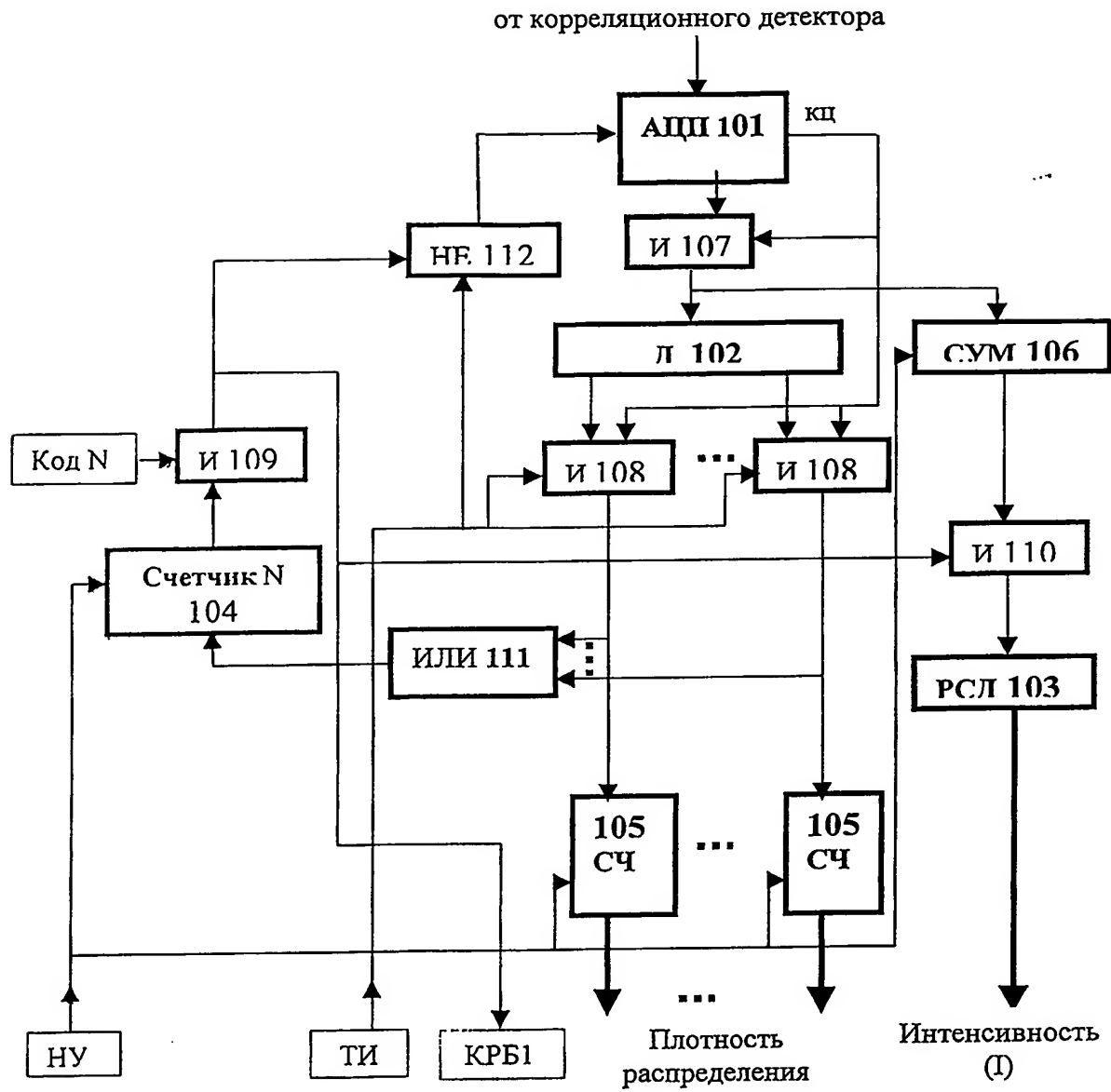
Фиг.3



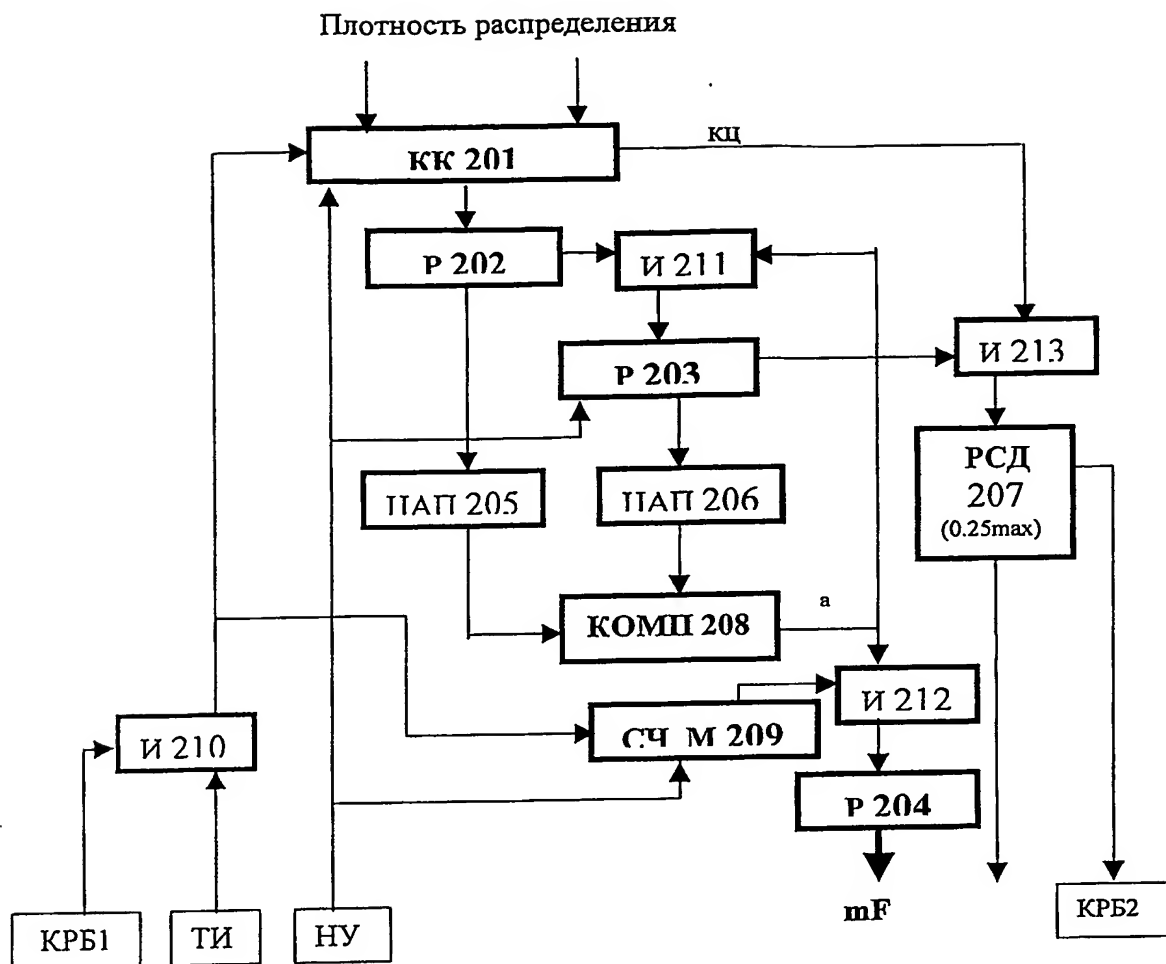
Фиг.4



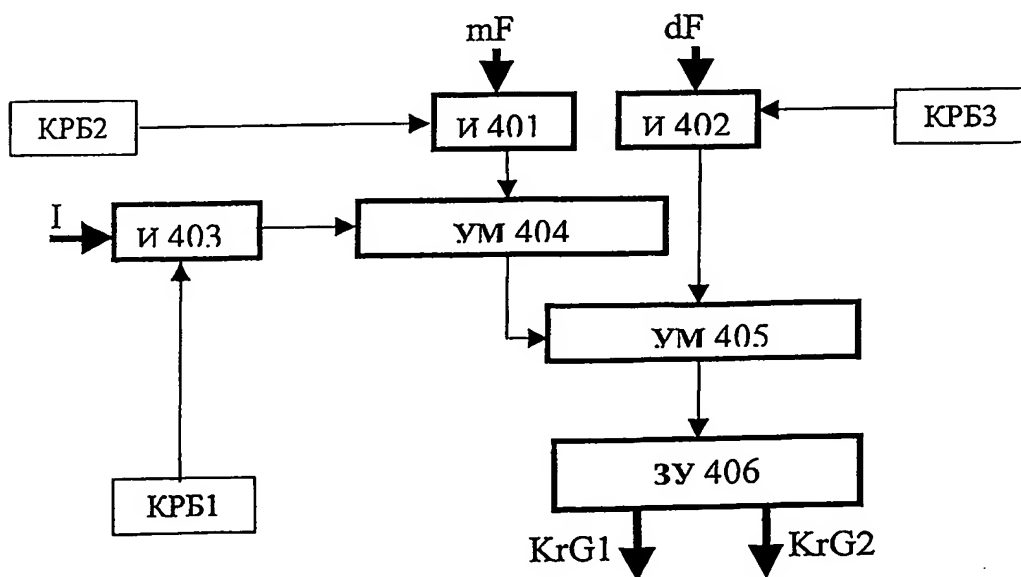
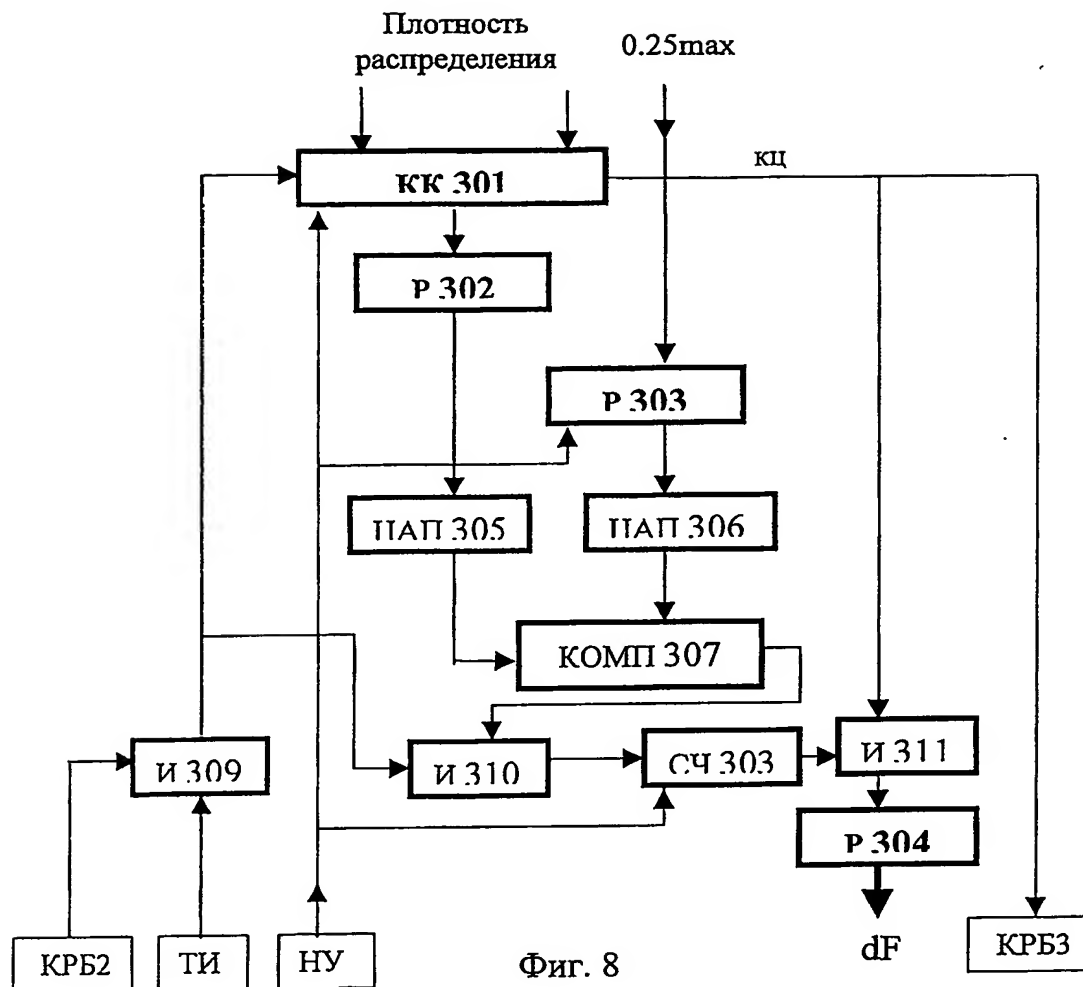
Фиг. 5

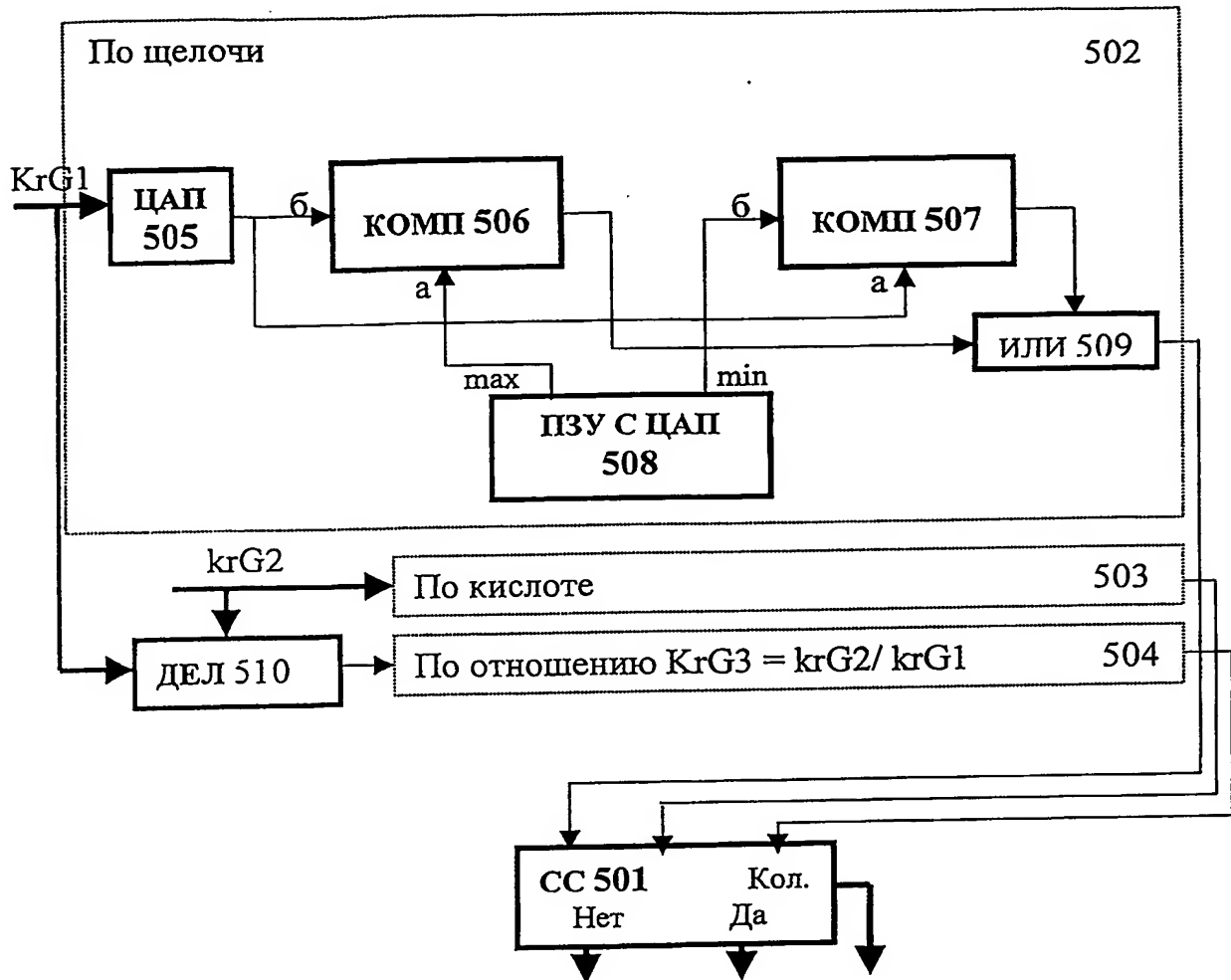


Фиг. 6



Фиг. 7





Фиг. 10

(54) Способ и устройство диагностики онкологических заболеваний

Реферат

(57) Изобретение относится к области медицины и может быть использовано для диагностики онкологических заболеваний, особенно на ранней стадии, а также для оценки эффективности проводимого лечения.

1. Способ включает исследование слабого водного раствора нативной плазмы или нативной сыворотки крови пациента методом лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС). Для этого готовят два раствора, в один из упомянутых растворов добавляют щелочь, а в другой — кислоту. Для каждого упомянутого раствора определяют вероятностную плотность распределения амплитуды флуктуаций интенсивности светорассеяния в полосе частот $1 \div 180$ Гц. Выявляют ядро распределения и определяют его характеристические параметры: положение максимума, интенсивность, ширину и диагностический показатель, равный корреляционному произведению упомянутых характеристических параметров, и при выходе значения диагностического показателя за пределы соответствующего интервала допустимых значений, принимаемого за норму, диагностируют онкологическое заболевание либо высокую вероятность возникновения онкологического заболевания. В результате повышается специфичность метода, достоверность получаемых результатов, а также упрощается аппаратура измерительной части устройства диагностики онкологических заболеваний. 2 н.п.ф-лы, 7 з.п.ф-лы, 1 табл., 10 ил.